

受先権主張  
西暦 1972年 4月 6日  
フランス国出願  
オフ22/2036号

(2,000円)

特許願 (特許法第38条ただし書  
の規定による特許願) 2411

昭和 47年 6月 15日

特許庁長官 井土 武久殿

1. 発明の名称

吸着ワクチンの製造法

—特許請求の範囲に記載された発明の数—

1. 発明者

住所 フランス国セー＝エ・マリ/6エーム・アーム  
ス・ステラヌル 3  
氏名 エドガー・レリヴィエルド

2. 特許出願人

住所 フランス国セー＝エ・マリ/6エーム・アーム  
・デニ・ドクサール・ルー 23

名称 アンスティチュ・

代表者 エー・ウォール

国籍 フランス国

3. 代理人

住所 東京都中央区八重洲3丁目7番地  
東京建物ビルディング第611号  
電話 (271) 5462-4989番

(6072) 氏名 井理士石 山

(ほか1名)

47 059098

(請)

⑯ 日本国特許庁

# 公開特許公報

⑪特開昭 49-13322

⑫公開日 昭49.(1974) 2. 5

⑬特願昭 47-59098

⑭出願日 昭47.(1972) 6. 15

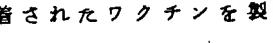
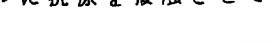
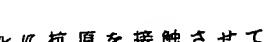
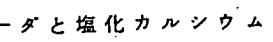
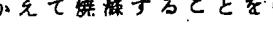
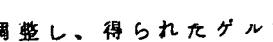
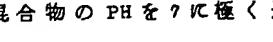
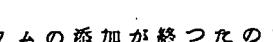
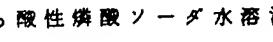
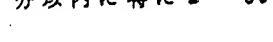
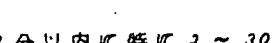
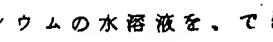
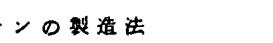
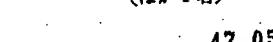
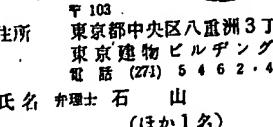
審査請求 有 (全10頁)

府内整理番号

⑮日本分類

7043 44 30 D1

7043 44 30 D0



のような理由で吸着ワクチンは、そのすべてが必ずしも満足な結果に終つてないが、各種の仕事に問題を提起してきた。事実今まで提案された吸着剤の大部分は刺戟性であつたり、抗原の吸着が悪かつたりあるいは工業的規模にとりあげることが困難であるという欠点を持つてゐる。チセリウス (Tisellius) の既知の方法によつて調整された磷酸カルシウムを使用することによつて、ある程度の進歩がなされた、即ち、その磷酸塩は  $\text{PO}_4\text{HCO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  の形をもつたブラッシャイト (brushite) から形成されたゲルである。しかしながら、この形でも、ゲルはあらゆる重要な場合に充分に抗原を吸着するとは限らず、しばしばその無害なことについては遺憾な点が多い。さらに磷酸カルシウムゲルに吸着さ

れたワクチンに改良がもたらされた。即ちペルギー特許 No. 721,141 の主題になつてゐるもので抗原を含む媒体中において磷酸塩を沈殿させることがらなるものがそれである。

本発明は今日までに調整された吸着ワクチンに多少なりとも改良をもたらす磷酸カルシウムゲルの製造に改良を与えるものである。本発明によつて、注射をしても、刺戟や余病をひき起さない高濃度で安定なワクチンをつくり出す非常に強力に吸着するゲルを得ることが可能になる。更に本発明によるこの新規な磷酸カルシウムゲルは、製造された後で吸着に利用されることができて、それは抗原の良好な品質を保持するため、抗原を含む媒体中で形成される必要はない。

酸性磷酸ソーダの水溶液と塩化カルシウムの水溶液を混合して本発明に従つて磷酸カルシウムのゲルを製造する方法は、攪拌を続けながら塩化カルシウムの溶液を非常に素早く酸性磷酸ソーダの溶液に導入することが特徴である。この導入はできるだけ素早く行なわれなければならずどんな時でも3分以内に行なわれなければならぬ。

本発明は、カルシウム塩を非常に素早く添加するとブラッシャイトとは違つた、しかも塩化カルシウムの水溶液を攪拌しながら酸性磷酸ソーダに除々に加えられる時形成される二塩基性磷酸塩とは違つた磷酸カルシウムができるという驚くべき観察から生まれたものである。事実、本発明によるゲルを構成する磷酸塩は、磷酸三

カルシウム  $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$  に近い化学構造をもつていて、他方今日までワクチン吸着のために使用されてきた磷酸塩はブラッシャイト  $\text{PO}_4\text{HCO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  かこの構造に近い組成であつた。混合が、本発明によつて直面したような高速で行なわれるときは、磷酸イオンの一部は溶液中に残存し、たとえ出発物質である酸性磷酸ソーダと塩化カルシウムが等モルの割合であつても理論的に推定されるよりも、カルシウムの多い沈殿ができる。

本発明によつて使用される溶液のモル濃度は 0.01 と 0.5 の中間で、好適値は 0.05 ~ 0.1 である。この範囲内で塩化カルシウム水溶液は酸性磷酸ソーダの水溶液と違つた濃度をとり得るが、その容量は、最後の混合物で、実質的に反応物質間に 1 モルに対して 1 モルとなるようにとる。

酸性磷酸塩にカルシウム塩を添加する時間は約3分間であるが、1分間を超えないことが望ましい。優れた結果は塩化カルシウムの水溶液を酸性磷酸カルシウム水溶液にすみやかに注ぎ込むことができるような容量で作業するときに得られる。このように50ml級の容量で作業すると、2~30秒の時間で混合を行うことができる。

ある実際的な作業方法は、酸性磷酸ソーダ溶液を攪拌道具のついた容器またはパン中に入れ、その中に、それに相当した量の塩化カルシウムを入れた容器の中味を、急速に注ぐことにある。この作業中、攪拌道具は可動し、攪拌は、塩化カルシウムの添加が終つた後も続けられる。振動機を使用した時、特に良好な結果が得られるが、攪拌はまた羽根攪拌機またはターボミキサ

好結果を得るために、PHの調整が近接していることが好ましい。即ち混合物を調製したあと30~90秒の間に行なうべきである。上述の操作は5~40°Cの間の温度で行われるが、実際には周囲温度で行なうことができる。

ついで混合液は上澄液の容量が全容積の80~90%になるまでその儘放置される。この放置は常温でも冷凍器の中であつてもよく、一般に6~18時間持続される。それから上澄液が移される。

得られたゲルおよび分離された液を試験した結果、最初のカルシウムの全てが磷酸塩沈殿中に見出されることができるが、他方PO<sub>4</sub>イオンの一部はゲルと共に存在する透明液の溶液中に残っていることがわかつた。この後者の特徴は上述

一のようなその他の装置によつても行なうことができる。

新しい方法のさらに重要な特徴は塩化カルシウムを添加した後、できるだけ早く、得られた混合分のPHを調整することにある。この際に、PHは7に等しい値か極く近い値、7~7.2の範囲が好ましいけれども、もつと特別なときには6.8~7.2に調整される。この調整は炭酸ソーダ溶液の助けで行なわれ、その濃度は0.1規定と1規定の間が好ましい。

上述のように、PHの調整は、酸性磷酸ソーダ水溶液に塩化カルシウムを添加したのちできるだけ素早く行なうべきである。実際にはこの調整は、混合物の調製後、10分以内に行なうことが好ましい。

の改良された性質をもつ磷酸三カルシウムに近い新規な磷酸塩ゲルをもたらした本発明に適応した沈殿であるしるしてある。

透明液を移して後、塩化ナトリウムの0.4~0.9%水溶液がゲルに加えられ、この溶液の容量は移された液の容量と同程度が同一である。全体が振動機の助けをかりて混合され、再び移し替えのために静置される。上澄液の新しい層は順次除去され、再び塩化ナトリウムの同様な溶液で置換される。この操作は随意に、ゲルが完全に洗浄されるまで3回繰り返される。

磷酸カルシウムゲルの精製は非常に重要である。事実、磷酸イオンが溶液中に存在すると或抗原の吸着を阻害することが観察されている。本発明によれば、吸着はこれらのイオンの除去

によつて改良される。この除去は上述した食塩水溶液でゲルを洗滌することによつて達成される。ゲルの洗滌は塩化ナトリウム水溶液で稀釈し、続いて別の容器に移しかえることによつて行われる。この操作は、必要ならば数回繰り返される。特に 1 メ当り 4 ~ 9.9 の塩を含んだ塩化ナトリウム溶液を使用することが推奨される。事実、このような溶液でワクチンを最後にうすめることは、ワクチンの活性に効果的である。

このように洗滌された最終ゲルは、一般に、1 メ当りの磷の含有量が 0.3 ~ 1.5 g、好ましくは 0.7 ~ 0.85 g であるような磷酸塩の量を含んでいる。ゲルの磷酸塩を化学全分析にかけた結果によれば、磷酸二カルシウムと三カルシウムとの中間からなる組成であることがわかつた。事

実、カルシウムのモル比が 1.20 と 1.45 の間で主に 1.25 と 1.38 の間で変化していることが見出されており、これはカルシウム/磷の重量比が 1.55 ~ 1.90 主として 1.62 ~ 1.85 に相当するものである。ブラッシャイト  $\text{PO}_4\text{CaH}_2\text{H}_2\text{O}$  のカルシウム/磷重量比は 1.29 で  $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$  のそれは 1.98 であり、本発明にかかるゲルの磷酸塩の全組成は、カルシウム/磷の比が 1.72 ( $\text{Ca}/\text{PO}_4$  のモル = 1.33) である  $\text{PO}_4\text{CaH}_2(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$  に近似するものであることは明らかである。

得られたゲルは 120 °C のオートクレーブ中で 1 時間殺菌され、その後殺菌中約 65 IC PH の低下したのを補正するため PH を 6.8 ~ 7.2 IC、好ましくは 7 ~ 7.2 の範囲に調整される。かくして本来知られた様式で、いつでも各種の抗原の吸着

剤として役立つものとなる。

こゝに記載する抗原という語は、バクテリア、ビールスその他あらゆる微生物またはその派生物のあるものと同じように、あらゆる種類の細菌の分泌物例えば、アナトキシンを包含していることがよく理解できる。

本発明によつて洗滌された磷酸塩を使用すれば、このゲルが予めも一つの抗原を吸着している時でも 1 種または数種の異なる抗原を、ゲルに吸収させることができるということが注目されてきた。このように本発明は、また、特定の抗原を吸着している磷酸カルシウムを、1 種または数種の別の抗原を含む溶液に添加することによつて混合ワクチンを製造することをも含んでいる。

本発明に従つて、規定通りに沈殿が行われるならば、1 種または数種のワクチンが沈殿媒体中に存在することが可能である。非常に特別の場合には酸性磷酸ソーダの出発溶液中に存在することも可能である。このようにして吸着抗原を含むゲルが直接得られる。母液を分離して洗滌したあと、ゲルはさらに付加的に他の抗原を吸着することができる。このように、最初は沈殿する間にもとの場所で吸着が起り、次に、既に形成されたゲルの吸着が行われるといつた相ついで操作することによつて吸着された混合ワクチンを得ることができる。

本発明は無制限に次の様な例で示される。

例 1 吸着された小児麻痺ワクチンの調製

酸性磷酸ソーダの 0.01 モル溶液 50 ml に、振動

機を使って連続的に攪拌しながら塩化カルシウムの0.07モル溶液50Lを28秒間で添加する。塩化カルシウムの添加に続いて混合物のpHは、1規定の炭酸ソーダ溶液で7.1で調製する。このようにして得られた100Lの磷酸カルシウムゲルをそのまま放置しついで85Lの液を移しかえる。上澄液はサイホンで分離し、49/Lの塩化ナトリウム水溶液で置換する。

つぎに第2回目の洗浄は塩水の移しかえをし、水1L当り4.9の塩化ナトリウムの85Lを再び加えることによつて行なう。得られた100Lの懸濁液は120°Cで殺菌し、その後でpHを7.1に調整する。生成物を静置したのち、85Lの上澄液を移しかえる。

容器の底に残つた15Lのゲルに小児麻痺ワク

チン水溶液100Lを加える。混合物を振動機の助けて30分間攪拌する。つぎに100Lの上澄液を移しかえができるまで、生成物115Lを静置する。上澄液は次に分離され、小児麻痺ワクチンを吸着した磷酸カルシウムゲルの懸濁液15Lが残る。

この懸濁液の容積に更に100Lのワクチンを最初の場合を同じように加える。40分間振動を与えた後、再び100Lの液を移しかえる。

移しかえ後小児麻痺の抗原を保有している磷酸塩ゲルの懸濁液15Lに同じ第3回目の小児麻痺ワクチン100Lを前と同様に加える。45分間さらに振動を与えた後、生成物を静置し、上澄液100Lを移しかえ、ゲル懸濁液15Lが残る。

このゲル懸濁液は、3回連続してワクチンを

吸着してきたので、ワクチンの濃度の高い生成物を構成するものである。上述の移しかえの過程で上澄液はいつも不活性であり、ワクチンが完全に吸着されていることを示しているのは注目すべきことである。

最後に得られた15Lの懸濁液に、25PPMのハイアミンを含む塩化ナトリウム49/Lの溶液85Lを加える。混合物は再び振動機で攪拌する。液体を静置したのち、85Lを移しかえる。最後に得られた15Lのゲルに、25PPMのハイアミンを含む塩化ナトリウム49/Lの溶液85Lを加える。この結果得られたワクチンは最初のワクチンの3倍の濃度であり、培養基の成分を含んでいない。

磷酸カルシウムの含有量に関していえば、最

終生成物の100L中に単体の磷が0.897g/Lで、カルシウムが1.5g/L含有している。かくて初め酸性磷酸ソーダ $(\text{PO}_4^{\text{H}_2\text{O}})$ 1モルに対して1モルの $(\text{CaOCl}_2)$ が使用され、即ちカルシウム/磷の重量比が1.29(原子比:1)であつたのに対し、最終ゲル中では、カルシウム/磷の重量比が1.68(原子比:1.292)である。事実は、全てのカルシウムが沈殿したのに磷イオンの一部は除去した上澄液の溶液中に残つたのであり、最初の移しかえした透明液にはム当り0.31gの磷が実際に見出された。

#### 例2 狂犬病ワクチンの調製

操作は例1と同じだが、小児麻痺ワクチンの代りに羊の脳で培養して得られたビールスの懸濁液を使用する。先ずビールスを含む均質な脳

の懸濁液がすりつぶすかまたはその他の方法で製造される。最後の上澄液の移しかえを行なつたのち、9%の塩化ナトリウムの溶液で置きかえられる。

同様な調製品が小さなハツカネズミの脳でピールスを培養するか細胞培養によるかによつて得られる。

#### 例3 混合ワクチンの調製

先ず、磷酸カルシウムの懸濁液をジフテリヤワクチンと破傷風ワクチンを含む溶液中で調製する。このようにして得られた100mlの懸濁液を静置したあと、その液体の4/5を移しかえ、上澄液を除去する。残存するゲル懸濁液に、100mlの小児麻痺ワクチン溶液を加え、全体を振動機の助けて30分間攪拌する。移しかえのため静

吸着された複合されたジフテリヤー破傷風ー小児麻痺ワクチンである。

も一つの同様な操作では、25mlの磷酸塩ゲルの代りに磷酸カルシウムに吸着された25mlの百日咳ワクチンを使用し、4倍に濃縮される。かくて4重に複合されたワクチンが得られる。

#### 例4 親水性ワクチンとの混合

この調整においては、前述の例の一つに従つて調製されたジフテリヤおよび破傷風ワクチンを吸着した50mlのゲル懸濁液を、親水性ワクチンを溶解するのに使用する。この親水性ワクチンは親水性の刺戟のないはしかワクチンの50,000回分からできている。親水性のワクチンを溶解するとこの混合物はすぐ注射できる状態になる。

置した後、上澄液を再び分離する。次にさらに小児麻痺ワクチン溶液100mlを加え、再び30分間攪拌を行ない、最後に生成物が20l以上にならないように移しかえ、(この操作は数回行われることがある)つぎに25ppmのハイアミンを含む塩化ナトリウム49%の液80lを加えて完成する。

#### 例4 混合ワクチンの調製

例1の方法に従つて、磷酸カルシウムに吸着された25mlの4倍に濃縮されたジフテリアワクチン、25mlの同じ種類で同じ濃度の破傷風ワクチンおよび25mlの同様の小児麻痺ワクチンを調製する。25mlの3倍量を混合し、例1のようにして得られた25mlの磷酸カルシウムゲルをこの混合物に加える。生成物は、磷酸カルシウムゲルに

#### 例5 百日咳ワクチンの改良

百日咳ワクチンは、しばしば洗滌したあとでも細菌や、吸着状態の悪いそして生物体に注射したあと二次的反応をひき起す毒性の物質を含んでいる。さらに、ワクチンが期間を経過する間に細菌によつてこの毒性物質が分泌される可能性がある。この欠点を除去するために、百日咳ワクチンを吸着した磷酸カルシウムゲルを次のように方法で洗滌する。

吸着されたワクチン懸濁液100mlを低温室で48時間放置する。上澄液を全部除去し、適量の防腐剤を含む9%の塩化ナトリウム溶液で置換する。除去された黄色の上澄液は毒性物質を含んでいた。塩水溶液によつてそれを置換することによつてワクチンはより安全でかつ無害に

なる。

も一つの同じような調製においては、最初の懸濁液を5週間低温室に放置し、ついで上述の処理を行なうだけである。この様に、処理によつて最初に存在した毒性物質が除去されるばかりでなく、吸着した微生物が5週間の経過の間に分泌した物質をも除去する。

例8 ジフェリヤワクチンの4種の調製が例1の方法と同じ条件で行なわれる。即ち、小児麻痺ワクチン溶液をジフェリヤアナトキシンの溶液によつて置換する。各々の場合にアナトキシンを含む0.07~0.0735モル濃度の酸性磷酸ソーダ1mlと、0.07~0.0735モルの塩化カルシウム溶液で操作する。塩化カルシウム溶液を酸性磷酸ソーダ中に搅拌しながら、操作A~Dのそれ

ぞれ違つた時間をかけて、添加する。

- A ..... 10秒
- B ..... 10分
- C ..... 20分
- D ..... 30分

磷酸カルシウムが沈殿するのに続いて、得られた水性懸濁液のPHを測定し、1規定の苛性ソーダを加えて4つの場合の各々について、685の等しい値に調整する。

移しかえの速度の測定結果およびA~Dの懸濁液について行なわれた種々の分析結果は次のようにになつた。

#### 磷酸カルシウム懸濁液のPH調整

表 I

調整 沈殿の最後のPH PHを685にするに要した懸濁液1ml当りの1規定苛性ソーダのml

A ..... 5.7 ..... 14.8

B	6.5	1.2
C	6.0	2.0
D	6.05	5.2

非常に急速な沈殿によつて得られた懸濁液が、最低のPHを示すことは明白である。

#### 移しかえ

PHを調節したあと、移しかえの速度を、再び搅拌された懸濁液A~Dの各50mlについて測定した。これらの測定は、20°Cにおいて高さ125mmの目盛のついた試験(容量ml当り25mmの高さ)で行われた。試験管に移しかえられた澄明液のレベルは、表IIに示されている時間間隔後に測定された。

表 II

時間	時間の函数としての移しかえられた液のレベル, mm			
	A	B	C	D
5分	25	48	48	57
10分	3.8	8.2	8.3	8.9
20分	6.3	9.2	9.1	9.5
1時間15分	21.2	100	95	105
17時間	85.0	105	105	109

これらの測定から、本発明の懸濁液(A)の沈降速度は、通常の方法、即ち、酸性磷酸ソーダ溶液に、塩化カルシウムをつぎつぎに加えてつくれられた懸濁液B,C,Dの速度より非常に遅いという結論が得られる。懸濁液Aの移しかえは、最初の10分間では懸濁液B,C,Dのそれよりも20倍も遅い。

本発明によつてつくられた、本質的IC 0.035モル(約14.9カルシウム/l, 108.9磷/l)の水性懸濁液が、20°Cで最初の10分間に1~20mm好ましくは2~10mmを移しかえられるとき、構成カルシウムのゲルは、その特性が改良されることが観察された。特に吸着のよい、しかも注射し易いワクチンは、10分間で6mm以上は移しかえられないA型の懸濁液から得られる。

表ⅡのゲルAの沈降速度は、水1l当り4.9の塩化ナトリウム溶液で、このゲルを1ないし2回移しかえによつて洗滌した後も、実質的に変化しなかつた。

#### 吸着能力

上述した調製の間にシフテリヤ、アナトキシンを吸着したのち、A, B, C, Dの各ゲル懸濁液

#### 得られたゲル中のカルシウムおよび磷の含有量

全懸濁液A~Dについて、移しかえられた液体およびゲルそれ自身の分析によれば次の表Ⅲに示されるような結果が得られた。この表でカルシウムおよび磷の含有量はg/lで表示してある。即ち一方では沈殿してpHを6.85に調整したとの攪拌した全懸濁液をそのまま、他方では沈殿した磷酸塩から移しかえによつて分離された透明液について、そして最後に移しかえられた液体を蒸溜水で置換し、最初の容積まで戻した懸濁液について示されている。表Ⅲにおけるカルシウム/磷の比は重量比である。

表 Ⅲ

	A	B	C	D
沈殿生成時の塩化カルシウム添加時間	10秒	10分	20分	30分

はml当り1.20凝結単位(UF)を示す。それらの沈降に応じて、その活性度が、ラモン(Ramon)のフロキユレーション法により、移しかえた液体について測定され、つきのような結果が得られた。

A	0
B	50 UF/ml
C	5 UF/ml
D	7.5 UF/ml

本発明によるゲルはアナトキシンを完全に吸着するのに、磷酸塩B, C, Dは吸着されないアナトキシン(5~50 UF/ml)を残留する。

他方1l当り塩化ナトリウム4.9を含む水溶液で、移しかえによりゲルAを洗滌して、それが1回または2回の洗滌後何れの場合も、塩水にアナトキシンが存在するようなことはない。

○利用された反応物質 のカルシウム/磷の比	1.32	1.28	1.28	1.34
○最初の全懸濁液 Ca	1.409	1.468	1.428	1.438
P	1.070	1.150	1.120	1.070
○移された液体 Ca	0.026	0.068	0.040	0.046
P	0.315	0.117	0.197	0.172
Ca	1.383	1.400	1.388	1.392
○液から分離され 再び水中に懸濁 P されたゲル	0.755	1.033	0.923	0.898
Ca/P	1.83	1.35	1.51	1.55

これらの結果は、非常に急速に沈殿をつくつたもののいは、通常の沈殿物(B, C, D)の液よりもカルシウムを少なく、磷イオンを多く含む液体が生成され、他方沈殿した磷酸塩にはカルシウムが非常に多く存在していることを示している。またカルシウム/磷の比はB, C, Dが

1.35 ~ 1.55 に對し 1.83 である。この組成からみると、磷酸塩 D は本発明の低い方の限界 (Ca/P = 1.55) 近くにあるけれども、その物理化学的特性に関しては非常に異なつている。10分間の移しかえ量は 89% で即ち施業に不利な粒状構造を起因しているゲル A の 23.5 倍もあることが既に見出されている。磷酸塩 D の吸着能力が少ないこともまた見出されている。

磷酸塩 A のゲルが例 1 の初めに述べられたように 4.9/2 の塩化ナトリウムで 2 回洗滌にかけられその懸濁液が最初の容積に戻されたときその澄明液中にはと当り 0.06% 以下の磷が見出され、その中のカルシウムの含量は 0.039/2 である。このように磷イオンが低濃度になつたことは、沈殿した磷酸塩が実質的に洗滌前と同じ組

成を持つてゐるので、もはや不都合なことではない。事実、カルシウム/磷の重量比が洗滌前の 1.83 に對して、1.81 であることが見出された。全体として、カルシウム/磷 = 1.8 は  $PO_4 \cdot CaH_2$  ( $PO_4$ ) $2 \cdot CaH_2$  に相当すると思われる。

本発明によるワクチン中の磷酸塩濃度は広範囲に変化することができるけれども、一般に実際上は、1 ム中に 1 ~ 2.9 のカルシウムと 0.56 ~ 1.43% の磷が存在する。しかしながらこのことは本発明の有利な点であつて、ワクチンはもとより夫々約 5 ~ 20% のカルシウムと約 2.8 ~ 1.43% の磷を含む磷酸塩ゲルからなる安定した濃縮物の形で保存されることができる所以である。

本発明は前記特許請求の範囲に記載するような特徴を有するものであるがその実施の態様に

ついて述べれば次の如くである。

1 水性ゲルの形態を有する磷酸カルシウムに吸着されたワクチンにおいて、磷酸塩として結合しているカルシウムと磷の重量割合は 1.55 ~ 1.90 で好ましくは 1.62 ~ 1.85 であり、好ましいゲルの濃度は 1 ム中に夫々約 1 ~ 2.9 のカルシウムと約 0.56 ~ 1.43% の磷が存在するものであることが特徴である。

2 抗原を吸着するための磷酸カルシウム水性ゲルにおいて、ゲルの中に含まれるカルシウムと磷は、カルシウム/磷の重量比が 1.55 ~ 1.90 もつと特別なときは 1.62 ~ 1.85 で結合しており、ゲルの好ましい濃度は 1 ム中に夫々約 1 ~ 2.9 のカルシウムおよび約 0.56 ~ 1.43% の磷が存在するようなものであることが特

徴である。

特許出願人 アンスティテュ・バスツール

代理人 石 山 博

全 中 平

## 6 添附書類の目録

(1) 願書副本 1通  
 (2) 出願審査請求書 1通  
 (3) 明細書 1通  
 (4) 図面 1通  
 (5) 委任状及び訳文 各1通  
 (6) 優先権主張書 1通  
 (7) 優先権証明書及び訳文 各1通

## 7.6 前記以外の発明者、特許出願人および代理人

(1) 発明者

(2) 特許出願人

## (3) 代理人

〒103

住所 東京都中央区八重洲3丁目7番地  
 東京建物ビルディング第611号  
 電話 (271) 5462・4989番

(6231) 氏名 弁理士 中平

/手数料

/手数料